

Ikterische Hepatitis nach Herz- klappenersatz

**Untersuchung über die Wertigkeit verschiedener
Parameter für die Hepatitisinzidenz**

von

Gerhart Ludwig Lindner

aus

Roßbach

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

Ikterische Hepatitis nach Herz- klappenersatz

**Untersuchung über die Wertigkeit verschiedener
Parameter für die Hepatitisinzidenz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gerhart Ludwig Lindner
aus
Roßbach

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. E. Rügheimer
Referent: Prof. Dr. med. K. Th. Schricker
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 11. 1977

The following are the names of the
children, born from 1911 to 1915, who
have not yet reached the age of
majority.

**Meinen Eltern
in Dankbarkeit**

Es bezeugen diese Namen, dass
ich, der ich nun 18 Jahre alt bin,
noch immer die Liebe und
Fürsorge meiner Eltern
empfinde. Ich bin ihnen
für alles dankbar, was sie
für mich getan haben.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548423_0021

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik
Erlangen, Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann, danke
ich für die mir in den Archiven gebotenen Arbeits-
möglichkeiten.

In besonderem Maße gebührt mein Dank
Herrn Prof. Dr. med. K. Th. Schricker,
Vorsteher der Abteilung für Transfusions-
medizin der Chirurgischen Universitäts-
klinik Erlangen, der mir das Thema überließ
und durch seine freundliche Leitung diese
Arbeit ermöglichte.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	1
B) Patientengut und Methodik	3
C) Statistische Methodik	6
D) Eigene Ergebnisse	
1. Ikterische Hepatitis und Transfusions- frequenz	7
2. Ikterische Hepatitis und Gabe Gerinnungs- fördernder Substanzen (GFS)	9
3. Synopsis der Hepatitis-Parameter: Bluttransfusion und Gerinnungsfördernde Substanzen	11
4. Ikterische Hepatitis und Zahl der applizierten GFS-Einheiten	16
5. Ikterische Hepatitis und Geschlechts- verteilung	17
6. Ikterische Hepatitis und Blutgruppen	23
7. Ikterische Hepatitis und Art der Herzoperation	25
8. Ikterische Hepatitis und Rethorako- tomie	28
9. Häufigkeit der ikterischen Hepatitis in den Jahren 1973 bis 1975	29
10. Ikterische Hepatitis und Alters- verteilung	30

Seite

**11. Inkubationszeit und HBs-Ag-Befund der
ikterischen Hepatitis**

33

E) Diskussion

36

F) Zusammenfassung

53

Literaturverzeichnis

57

A) Einleitung:

Die Virushepatitis zählt heute zu den meist verbreiteten Infektionskrankheiten und stellt ein bedeutendes noch ungelöstes Problem auf dem Gebiet der Leberkrankheiten dar. Die Zahl der Hepatitiserkrankungen pro Jahr übersteigt weltweit sicher mehrere Millionen (12). Eine Meldepflicht ist bislang in vielen Ländern noch nicht gegeben. Eine erhebliche Zahl anikterischer Verlaufsvarianten wird überhaupt nicht erkannt und somit auch statistisch nicht erfaßt. Die Angaben hierüber sind in der Literatur recht unterschiedlich und bewegen sich zwischen 30 und 90 Prozent (2, 7, 9, 18, 33, 34, 35, 38).

Nach derzeit gültiger Auffassung werden wenigstens zwei Agentien von Viruscharakter als Ursache zweier epidemiologisch und virologisch unterschiedlicher Hepatitissyndrome angenommen. Zum ätiologischen Spektrum der akuten Virushepatitis soll nach neueren Untersuchungen neben den Erregertypen A und B, auch ein serologisch noch nicht erfaßbares "non-A-non-B"-Virus zu rechnen sein, welches als drittes spezifisches Hepatitisvirus besonders für die "Posttransfusionshepatitis" verantwortlich gemacht wird (13, 15, 23, 30). Diese Annahme könnte teilweise erklären, warum trotz immunoelektronenmikroskopischer Untersuchungsmethoden zur Eliminierung HBs-Ag-positiver Blutspender, das Auftreten der Posttransfusionshe-

patitis nur unwesentlich verringert werden konnte (8, 13, 29).

Die überkommene Hepatitiseinteilung mit dem definierten, fäkal-oralen oder parenteralen Infektionsmodus hat sich mit dem Nachweis, daß Hepatitis A auch parenteral und Hepatitis B auch durch Kontakt übertragbar ist, als ungenügend erwiesen (8, 11, 12, 13, 27, 30). Über die Serumhepatitis im allgemeinen und ihre mutmaßliche Ätiologie im besonderen wurde besonders seit BLUMBERGs Publikation des Australia-Antigens (HBs-Ag) 1965 (4) enorm viel veröffentlicht. Übereinstimmendes wie auch Widersprechendes. Wirklich bewiesen ist bis heute noch wenig (38).

Daß allerdings der Gabe von Blut und Blutderivaten bei der Übertragung der Virushepatitis - nicht nur des Typs B - eine entscheidende Rolle zukommt, wird trotz sicherlich sinnvoller Relativierung des Begriffes "Transfusionshepatitis" durch BUSCH et al. (8), allgemein anerkannt.

In den letzten Jahren wurde besonders über das relativ häufige Auftreten von Virushepatitis nach Operationen am Herzen berichtet (31, 32, 37, 39).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, in einer katamnestischen Untersuchung an 461 Patienten Zahlen über die Häufigkeit der ikterischen Virushepatitis nach Herzoperation, unter Berücksichtigung der Einflüsse von Transfusionen, gerinnungsfördernden Blut-

derivaten und anderer Parameter, zu gewinnen.

B) Patientengut und Methodik

Unser Patientengut umfaßt 461 Personen, die sich in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen von 1973 bis einschließlich Februar 1975 einer Klappenersatz-Operation am Herzen unterzogen.

Zur Erfassung der statistischen Häufigkeit der postoperativen ikterischen Hepatitis in Abhängigkeit von den zu untersuchenden Parametern wurde zunächst für jeden Patienten ein Karteiblatt angelegt, das folgende für die Fragestellung relevante Daten enthielt:

1. Name, Alter, Anschrift, Operationsdatum
2. Postoperative Diagnose
3. Art der durchgeführten Operation
4. Blutgruppe: ABO- und Rh-System
5. Zahl der transfundierten Blutkonserven. Eine Transfusionseinheit war gleichbedeutend mit 540 ml ACD-Vollblut oder 250 ml Erythrozytenkonzentrat.
6. Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen (GFS):

Wenn ja, dann Art der GFS und Angabe der Dosierung. Als Gerinnungsfördernde Substanzen wurden appliziert: Fraktion I nach Cohn, Prothrombinkomplex, Human-Fibrinogen, ACC 76.

Unabhängig von der Art wurde als eine Einheit GFS festgelegt:

100 ml Fraktion I nach Cohn oder

10 ml Prothrombinkomplex (entsprechend 500 Einheiten) oder

1 g Human-Fibrinogen oder

100 mg ACC 76

Bei den verabreichten Gerinnungsfördernden Substanzen handelte es sich ausschließlich um kommerzielle Produkte der pharmazeutischen Industrie.

7. Komplikationen während der Operation und des stationären Aufenthaltes

An insgesamt 511 der am Herzen operierten Patienten wurde dann ein Fragebogen verschickt, in dem sie gebeten wurden mitzuteilen, ob innerhalb eines Jahres post operationem eine Gelbsucht aufgetreten ist. Wenn ja, sollten noch Angaben über Beginn und Dauer des Ikterus sowie den behandelnden Arzt gemacht werden. Wurde eine Gelbsucht angegeben, so nahmen wir zur Sicherung der Diagnose Einblick in die Befunde der jeweiligen Krankenhäuser bzw. Hausärzte.

Unterlagen der Patienten, die intra operationem oder noch während ihres stationären Aufenthaltes zu Tode kamen, wurden bezüglich unserer Fragestellung nicht verwertet.

Bei allen Patienten, die innerhalb von 8 Monaten nach der Operation verstarben, wurde die Todesursache ermittelt.

Ein Patient verstarb nach drei ikterischen Schüben im Rahmen einer histologisch gesicherten, HBs-Ag-positi-

ven, subakuten Hepatitis 7 Monate nach dem operativen Eingriff im Lebercoma. Die anderen Patienten, die zumeist infolge einer Herzinsuffizienz innerhalb der ersten 8 postoperativen Monate ad exitum kamen, wurden bezüglich unserer Fragestellung als nicht relevant erachtet.

Tabelle 1: Ergebnisse der Fragebogenaktion

Keine ikter. Hepatitis	415	lebten zum Zeitpunkt der Erhebung
	+	8 mehr als 8 Monate post op. verstorben, ohne Ikterus gehabt zu haben
	<u>423</u>	
Ikterische Virushepatitis innerhalb der Inkubationszeit	31	
Ikterusfälle anderer Genese (Hämolyse, Stauungsleber, Cholelithiasis, Cholangitis, chron. Hepatopathien)	7	
Verwertbare Antworten	<u>461</u>	
	+	20 verstorben vor Ablauf von 8 Monaten post op.
	+	6 unbekannt verzogen
	+	24 nicht geantwortet
Angeschriebene Patienten	<u>511</u>	

C) Statistische Methodik

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde unter dankenswerter Mithilfe von Herrn Dipl.-Math. Hans Prestele vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Leiter: Prof. Dr. med. Lothar Horbach) vorgenommen.

Um zu überprüfen, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der Unterschied zwischen zwei relativen Häufigkeitszahlen zufällig durch Stichprobenentnahme entstanden ist, wenn in Wirklichkeit kein Unterschied vorliegt, bauten wir die meisten der Tabellen nach dem Prinzip der Vierfeldertafel auf und führten den Chi-Quadrat-Test durch.

Liegt der nach gegebenen Formeln (1) errechnete Chi-Quadrat-Wert (χ^2) unter dem tabellierten Schwellenwert von Chi-Quadrat $\chi^2_{\alpha, FG}$ (bei vereinbarter Irrtumswahrscheinlichkeit α und Anzahl der Freiheitsgrade FG), so muß für diesen Fall die Nullhypothese der Unabhängigkeit angenommen werden.

Ist der errechnete Chi-Quadrat-Wert jedoch größer als der zuzuordnende Tafelwert, kann die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als das vereinbarte α verworfen werden. Die Abhängigkeit z.B. der Hepatitisrate vom überprüften Parameter kann dann als nicht zufällig angesehen werden.

Der errechnete Chi-Quadrat-Wert (χ^2), die Anzahl der Freiheitsgrade (FG) und die Signifikanzstufe sind

bei den für unsere Fragestellung relevanten Tabellen mit aufgeführt.

Signifikanzstufen:

n. s.	: nicht signifikant, $\alpha > 5 \%$
+	: signifikant, $\alpha < 5 \%$
++	: signifikant, $\alpha < 1 \%$
+++	: signifikant, $\alpha < 0,1 \%$

D) Eigene Ergebnisse

1. Ikterische Hepatitis und Transfusionsfrequenz

Das Patientengut wurde dazu in 4 Gruppen unterteilt:

- a) Patienten ohne Bluttransfusionen (Kontrollgruppe)
- b) Patienten mit 1 - 3 Transfusionseinheiten
- c) Patienten mit 4 - 7 Transfusionseinheiten
- d) Patienten mit 8 und mehr Transfusionseinheiten

Es wurde nur Blut von HB-Ag-negativen Spendern transfundiert (Bestimmung mittels Radioimmunassay).

Tabelle 2

Zahl der Trans- fusionseinheiten pro Patient	ikterische Hepatitis		Zahl der Pa- tienten
	ja	nein	
0	1 2,7 %	36	37
1 - 3	9 3,8 %	225	234
4 - 7	11 8,1 %	124	135
≥ 8	10 18,2 %	45	55
Gesamtzahl	31 6,7 %	430	461

$$\chi^2 = 15,99 \quad FG = 3 \quad ++$$

Ergebnis: Von den 37 Patienten der Kontrollgruppe, trat bei einem eine ikterische Virushepatitis auf (2,7 %). Von den 424 transfundierten Patienten erkrankten 30 an einer ikterischen Virushepatitis (7,0 %). Die Unterteilung in Gruppen mit steigender Transfusionsfrequenz zeigt die statistisch-signifikante Zunahme des Hepatitisrisikos bei multitransfundierten Patienten.

Die 424 Patienten mit Bluttransfusionen erhielten insgesamt 1749 Konserven, also durchschnittlich 4,1 Transfusionseinheiten je Empfänger.

2. Ikterische Hepatitis und Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen

Wir unterteilten dazu unser Patientengut in zwei Gruppen:

1. Patienten die Gerinnungsfördernde Substanzen (GFS) erhalten hatten (Die Dosierung blieb an dieser Stelle unberücksichtigt)

und

2. Patienten ohne Gerinnungsfördernde Substanzen

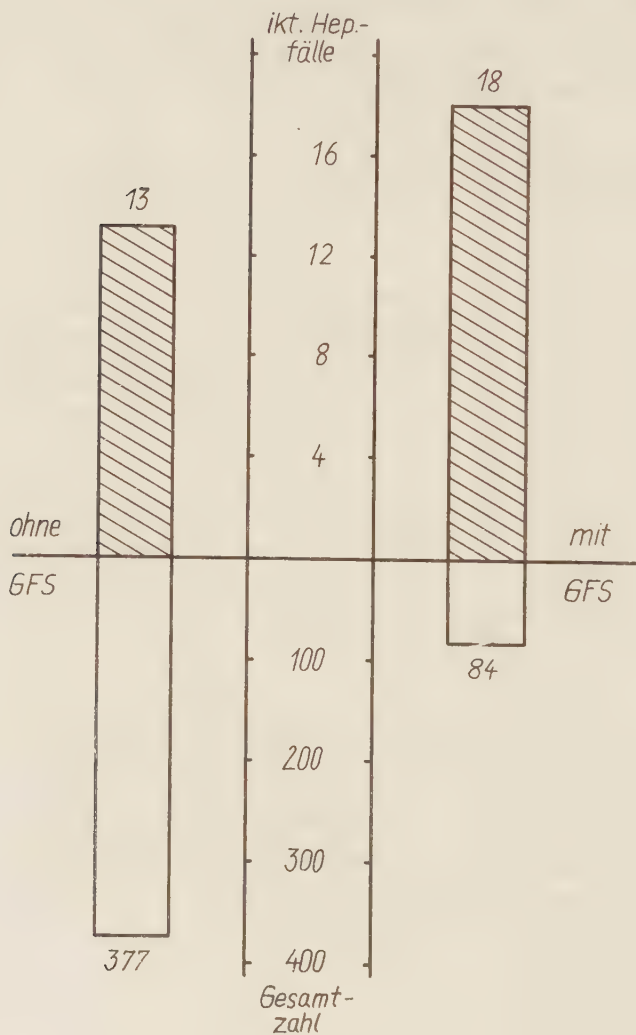
Tabelle 3

	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	%	
mit GFS	18	21,4 %	66
ohne GFS	13	3,4 %	364
Gesamtzahl	31	6,7 %	430

$$\chi^2 = 35,72 \quad \text{FG} = 1 \quad +++$$

Ergebnis: Das gehäufte Auftreten einer ikterischen Hepatitis in der Patientengruppe mit Gerinnungsfördernden Substanzen (21,4 %) war statistisch hochsignifikant. In der Gruppe ohne Gerinnungsfördernde Substanzen kam es in 3,4 % der Fälle zu einer ikterischen Hepatitis.

Abbildung 1 Graphische Darstellung der Hepatitishäufigkeit bei Patienten mit und ohne GFS unter Zuordnung der jeweiligen Gesamtzahl



3. Synopsis der Hepatitis-Parameter: Bluttransfusion und Gerinnungsfördernde Substanzen

Nachdem sich in den beiden vorausgehenden Tabellen gezeigt hatte, daß sowohl die Gabe von Blut, als auch die von Blutderivaten das Risiko an einer ikterischen Hepatitis zu erkranken erhöhen, haben wir, um die Wertigkeit beider Parameter für unsere Fragestellung zu differenzieren, das Patientengut in drei Gruppen unterteilt:

1. Patienten, denen Blut transfundiert wurde, die aber keine Gerinnungsfördernde Substanzen erhalten hatten.
2. Patienten mit Bluttransfusionen und der zusätzlichen Gabe Gerinnungsaktiver Substanzen.
3. Patienten, die anamnestisch weder Transfusionen noch Gerinnungsaktive Substanzen aufwiesen (Kontrolle).

Tabelle 4

	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	%	nein
Blut	12	3,5 %	328
Blut + GFS	18	21,4 %	66
ohne Blut ohne GFS	1	2,7 %	36
Gesamtzahl	31	6,7 %	430

$$\chi^2 = 35,44 \quad FG = 2 \quad +++$$

Ergebnis: Von den 340 Patienten, die nur Blut aber keine Gerinnungsfördernde Substanzen erhalten hatten, erkrankten 12 (3,5 %) an einer ikterischen Hepatitis. Die Hepatitismorbidität lag in diesem Kollektiv somit nur um 0,8 % höher als in der Kontrollgruppe ohne Blut und ohne GFS.

Bei der Gruppe der Patienten, die neben Bluttransfusionen auch Gerinnungsfördernde Substanzen bekommen hatten (Blut + GFS), war bei 18 (21,4 %) der insgesamt 84 Fälle eine ikterische Hepatitis zu verzeichnen.

Von 37 Patienten ohne Transfusionen und ohne Gerinnungsfördernde Substanzen erkrankte einer (2,7 %).

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der ikterischen Hepatitis-Quote von der Zahl der Bluttransfusionen bei Berücksichtigung der Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen schlüsselten wir die Tabelle 4 weiter auf:

Tabelle 5

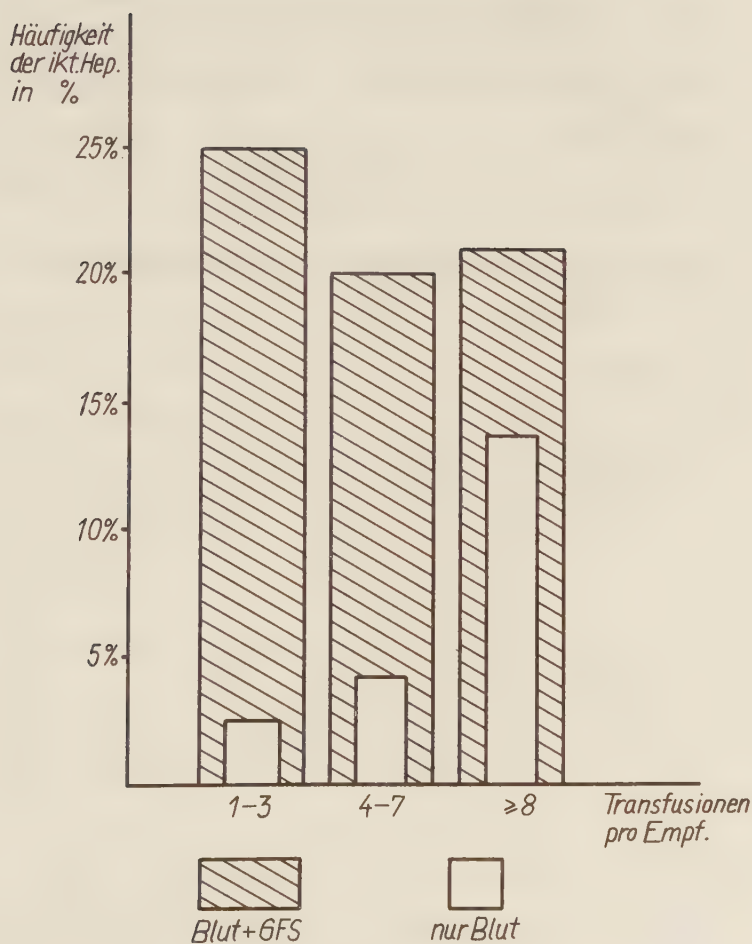
Zahl der Transf. pro Empf.	Gruppe Blut				Gruppe Blut + GFS			
	ikterische Hepatitis				ikterische Hepatitis			
	ja	%	nein	Σ	ja	%	nein	Σ
1 - 3	5	2,3 %	213	218	4	25 %	12	16
4 - 7	4	4,0 %	96	100	7	20 %	28	35
≥ 8	3	13,6 %	19	22	7	21 %	26	33
Σ	12	3,5 %	328	340	18	21 %	66	84

Ergebnis: Die Patienten der Gruppe, die nur Blut aber keine Gerinnungsfördernden Substanzen erhalten hatten, verzeichneten mit steigender Transfusionsfrequenz eine deutliche Zunahme der ikterischen Hepatitis-Quote. Von den 22 multitransfundierte Patienten (8 oder mehr Transfusionen) erkrankten 3 (13,6 %) an einer ikterischen Hepatitis.

Bei den Patienten, die neben Bluttransfusionen auch Gerinnungsfördernde Substanzen bekommen hatten, war bereits bei 1 - 3 Transfusionen eine Häufigkeit der ikterischen Hepatitis von 25 % (4 von 16 dieser Patienten erkrankten) zu verzeichnen. Diese Quote war nahezu doppelt so hoch wie diejenige in der Gruppe Blut bei Multitransfundierten mit 8 oder mehr Transfusionen pro Patient (13,6 % ikt. Hep.).

Auch die steigende Transfusionsfrequenz veränderte die Hepatitisrate in der Gruppe Blut + GFS nicht wesentlich. Bei 4 - 7 Transfusionen betrug sie 20 % und bei 8 oder mehr Bluteinheiten pro Patient lag sie bei 21 %.

Abbildung 2 Graphische Darstellung der Ergebnisse
von Tabelle 5



4. Ikterische Hepatitis und Zahl der applizierten GFS-Einheiten

Um zu untersuchen, ob zwischen der Menge der infundierten Gerinnungsfördernden Substanzen und der Hepatitisinzidenz eine Abhängigkeit besteht, unterteilten wir das Kollektiv der Patienten, die Gerinnungsfördernde Substanzen (GFS) erhalten hatten in zwei Gruppen:

1. Patienten mit 1 - 2 Einheiten GFS
2. Patienten mit 3 und mehr Einheiten GFS

Zur Definition der GFS-Einheit siehe Abschnitt Methodik auf Seite 3.

Tabelle 6

GFS-Einheiten pro Empfänger	ikterische Hepatitis		Zahl der Empfänger
	ja	nein	
1 - 2 E.	17	52	69
≥ 3 E.	1	14	15
Gesamtzahl	18	66	84

Ergebnis: In der Gruppe mit 1 - 2 Einheiten GFS pro Empfänger erkrankten von 69 Patienten 17 (24,6 %) an einer ikterischen Hepatitis. In der Gruppe mit 3 und

mehr Einheiten GFS (kein Patient hatte mehr als 6 Einheiten erhalten) kam es bei einem von 15 Patienten zu einer Hepatitis.

Ein statistisch faßbarer Unterschied zwischen dieser Gruppe und derjenigen mit 1 - 2 Einheiten ließ sich angesichts der geringen Fallzahl von $n = 15$ nicht nachweisen.

Aber auch hier zeigte sich, daß bereits geringe Mengen Gerinnungsfördernder Substanzen eine Hepatitisinzidenz von mehr als 20 % verursachten.

5. Ikterische Hepatitis und Geschlechtsverteilung

Von 461 Personen unseres Krankengutes waren 243 (52,7 %) männlichen, und 218 (47,3 %) weiblichen Geschlechts.

Bezüglich der jeweiligen Häufigkeit der ikterischen Hepatitis ergab sich:

Tabelle 7

Geschlecht	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	nein	
männlich	15 6,2 %	228	243
weiblich	16 7,3 %	202	218
Gesamtzahl	31 6,7 %	430	461

$$\chi^2 = 0,25 \quad FG = 1 \quad n. s.$$

Ergebnis: Bei den Männern erkrankten 6,2 %, bei den Frauen 7,3 % an einer ikterischen Hepatitis. Diese geringe Erhöhung des Hepatitisrisikos um 1,1 % beim weiblichen Geschlecht ergab keinen statistisch bedeutsamen Unterschied.

Um festzustellen, ob bei ansteigender Transfusionsfrequenz geschlechtsspezifische Unterschiede in der Hepatitisrate auftreten, unterteilten wir die männlichen und weiblichen Patienten unseres Krankengutes in drei Gruppen mit steigender Transfusionsfrequenz. Zur Kontrolle wurden bei beiden Geschlechtern die Gruppen ohne Blutübertragungen mitgeführt.

Tabelle 8

Zahl der Trans- fusionseinheiten pro Patient	männlich				weiblich			
	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten	Zahl der Patienten	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten	
	ja	%			ja	%		
0	1	3,7 %	26	27	0	-	10	10
1 - 3	3	2,5 %	116	119	6	5,2 %	109	115
4 - 7	5	7,5 %	62	67	6	8,8 %	62	68
≥ 8	6	20,0 %	24	30	4	16,0 %	21	25
Gesamtzahl	15	6,2 %	228	243	16	7,3 %	202	218

Transfusionsfrequenz und ikterische Hepatitis unter
Berücksichtigung des Geschlechts (Tab. 8)

Ergebnis: Beide Geschlechter zeigten mit steigender Transfusionsfrequenz eine vergleichbar starke Zunahme der Hepatitisinzidenz. Bis auf 20 % bei den multitransfundierten (8 und mehr Bluteinheiten) Männern und 16 % bei der Vergleichsgruppe weiblichen Geschlechts.

Wie bei Tabelle 7 bestätigte sich auch hier, daß in der Häufigkeit der ikterischen Hepatitis zwischen Männern und Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

Um die in Tabelle 8 möglicherweise vorhandenen Einflüsse von zusätzlich neben den Transfusionen verabreichten Gerinnungsfördernden Substanzen bezüglich der Hepatitisquote auszuschalten, selektierten wir aus unserem Krankengut diejenigen Patienten, die zwar Blut aber keine Gerinnungsfördernde Substanzen erhalten hatten, und untersuchten bei diesem Kollektiv die Hepatitisrate unter Berücksichtigung des Geschlechts:

Tabelle 9

Geschlecht	ikterische Hepatitis		Σ	Zahl der Transfus.- einheiten
	ja	%	nein	
männlich	5	2,8 %	171	176
weiblich	7	4,3 %	157	164
Gesamtzahl	12	3,5 %	328	340
				1164

Ergebnis: Bei alleiniger Gabe von Blut ohne GFS konnte in der Häufigkeit der ikterischen Hepatitis kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Geschlechtern nachgewiesen werden. Obgleich die männlichen Patienten 4 % (= 46 Einheiten) mehr Blut transfundiert bekommen hatten als die weiblichen, war bei ihnen die Rate der ikterischen Hepatitis um 1,5 % geringer.

Bei 1.164 verabreichten Transfusionseinheiten traten 12 ikterische Hepatitiden auf. Somit kamen auf 100 transfundierte Blutkonserven 1,03 Fälle von ikterischer Hepatitis.

Von den 461 Patienten unseres gesamten Krankengutes hatten 424 Bluttransfusionen bekommen. (84 davon in Verbindung mit Gerinnungsfördernden Substanzen).

Von der Gesamtzahl der 1.749 Transfusionseinheiten entfielen 906 auf männliche und 843 auf weibliche Patienten.

Ikterische Hepatitis und Gabe Gerinnungsfördernder
Substanzen unter Berücksichtigung des Geschlechts

Um zu überprüfen, ob eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Empfindlichkeit für Gerinnungsfördernde Substanzen besteht, unterteilten wir die Gruppe unseres Patientengutes mit GFS in der Anamnese nach dem Geschlecht und bestimmten die jeweilige Hepatishäufigkeit:

Tabelle 10

Geschlecht	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	nein	
männlich	9 23,7 %	29	38
weiblich	9 19,6 %	37	46
Gesamtzahl	18 21,4 %	66	84

Ergebnis: Von den mit Gerinnungsfördernden Substanzen behandelten Männern erkrankten 23,7 %, von den Frauen 19,6 % an einer ikterischen Hepatitis. Diese Differenz von 4,1 % ließ jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zu ($\chi^2 = 0,25$).

Männer wie Frauen waren bei Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen annähernd gleich gefährdet. Die Größenordnung ihres Risikos eine ikterische Hepatitis zu bekommen, war bei ihnen jedoch ganz wesentlich höher, als

bei Patienten der Gruppe, die nur Blut erhalten hatten (Vgl. Tab. 9).

6. Ikterische Hepatitis und Blutgruppen

a) Häufigkeit der ikterischen Hepatitis im ABO-System:

Tabelle 11

Blutgruppe	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	%	nein
A	10	4,7 %	201
B	2	3,6 %	54
AB	2	16,7 %	10
O	17	9,3 %	165
Gesamtzahl	31	6,7 %	430

Ergebnis: Beim Vergleich der Häufigkeit der ikterischen Hepatitis bei den verschiedenen Blutgruppen des ABO-Systems zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Chiquadrat = 6,09). Daß 16,7 % der Patienten mit der Blutgruppe AB an einer Hepatitis erkrankten, darf bei der geringen Fallzahl dieser Gruppe als Zufallswert angesehen werden.

b) Ikterische Hepatitis im Rh-System:

Tabelle 12

Rhesus- faktor	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	%	nein
Rh+	26	6,7 %	364
Rh-	5	7,0 %	66
Gesamtzahl	31	6,7 %	430
			461

Ergebnis: Wie schon im ABO-System, war auch im Rh-System kein statistisch signifikanter Unterschied in der Hepatitisinzidenz zu verzeichnen.

Blutgruppenverteilung in unserem Krankengut verglichen mit der Verteilung in der deutschen Bevölkerung

Tabelle 13

Blut- gruppe	Unser Kranken- gut (n = 461)	Normalver- teilung (7)
A	45,8 %	43,4 %
B	12,1 %	12,5 %
AB	2,6 %	4,9 %
O	39,5 %	39,2 %
Rh+	84,6 %	83 %
Rh-	15,4 %	17 %

Die Blutgruppenverteilung unseres herzchirurgischen

Patientengutes lag somit im Bereich der in der deutschen Bevölkerung gegebenen Normalverteilung.

7. Ikterische Hepatitis und Art der Herzoperation

Bei allen unserer 461 Patienten war wegen eines bestehenden Herzvitiums eine Klappenprothese implantiert worden. Zur Überprüfung der Hepatitis-häufigkeit bei den verschiedenen Klappenersatzoperationen unterteilten wir unser Krankengut nach der jeweils operierten Klappe.

Mehrfachklappenpatienten und solche mit zusätzlich angelegtem aortocoronaren Bypass (3 Pat.) wurden gesondert betrachtet (Gruppe Komb.)

Tabelle 14

Art der Operation	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	nein	
Mitralis	16	208	224
Aortenklappe	7	147	154
Trikuspidalis	2	-	2
Komb.	6	75	81
Gesamtzahl	31	430	461

Ergebnis: Von den 224 (= 48,6 % unseres Krankengutes) an der Valva mitralis operierten Patienten erkrankten 16 (= 7,1 %), und bei den 154 (= 33,4 %) Aortenklappenpatienten 7 (= 4,5 %) an einer ikterischen Hepatitis. Daß von den 2 an der Trikuspidalis operierten Patienten beide auch an einer Hepatitis erkrankten, muß angesichts der kleinen Fallzahl als Zufallswert interpretiert werden. Bei den 81 (= 17,6 %) Patienten mit einem kombinierten Eingriff war eine Hepatitis in 7 Fällen (= 4,5 %) zu verzeichnen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Operationsgruppen bezüglich der Hepatitishäufigkeit war nicht nachweisbar.

Anteil der Patienten mit GFS bei den verschiedenen Operationsgruppen und die prozentuale Hepatitis-häufigkeit

Da nach den bisherigen Ergebnissen die Häufigkeit der ikterischen Hepatitis gut mit der Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen (GFS) korreliert, setzten wir den Anteil der Patienten mit GFS bei den verschiedenen Operationsarten mit der Hepatitissrate der jeweiligen Gruppe in Beziehung. Die Unterteilung unseres Patientengutes in Operationsgruppen erfolgte in der gleichen Weise wie für Tabelle 14.

Tabelle 15

Art der Operation	Anteil der Patienten mit GFS in %	ikterische Hepatitis-rate in %
Mitralis	17,9	7,1
Aortenklappe	14,3	4,5
Trikuspidalis	50,0	100,0
Komb.	26,0	7,4

Ergebnis: Mit höherem Anteil von Patienten mit Gerinnungsfördernden Substanzen innerhalb einer Gruppe, war auch eine höhere prozentuale Hepatitisinzidenz verbunden. Von 154 Aortenklappenpatienten waren 22 (= 14,3 %) mit GFS behandelt worden und 7 (= 4,5 %) an einer ikterischen Hepatitis erkrankt. Von 81 Mehrfachklappenpatienten hatten 26,0 % (= 21 Pat.) GFS erhalten und mit 7,4 % (= 6 Fälle) lag die relative Hepatitishäufigkeit hier auch deutlich über der der Aortenklappengruppe. Wegen der geringen Gesamtfallzahl von n = 2 in der Trikuspidalisgruppe war hier keine Aussage möglich.

8. Ikterische Hepatitis und Rethorakotomie

Tabelle 16

Rethorako- tomie	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	%	nein
ja	3	5,9 %	48
nein	28	6,8 %	382
Gesamtzahl	31	6,7 %	430

Ergebnis: Beim Vergleich der Häufigkeit der ik-
terischen Hepatitis bei rethorakotomierten Patien-
ten mit der bei nicht rethorakotomierten, zeigte
sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied
(Chiquadrat = 0,06).

9. Häufigkeit der ikterischen Hepatitis 1973 bis 1975

Tabelle 17

Operations- jahr	ikterische Hepatitis		Zahl der Patienten
	ja	nein	
1973	14 7,4 %	176	190
1974	16 6,6 %	225	241
1975 (bis Febr.)	1 3,3 %	29	30
Gesamtzahl	31 6,7 %	430	461

Ergebnis: Die prozentuale Häufigkeit der ikterischen Hepatitis lag im Patientengut des Jahres 1973 um 0,8 % über der des darauffolgenden Jahres. Unser Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis einschließlich Februar 1975. Diese Werte wurden der Vollständigkeit halber in obiger Tabelle mit aufgeführt.

10. Ikterische Hepatitis und Altersverteilung

Tabelle 18

Alter der Patienten	ikterische Hepatitis		Σ	Anteil der Pat. mit GFS in %	
	ja	%			nein
bis 39	8	7,0 %	106	114	23,6 %
40 - 49	16	8,2 %	178	194	15,9 %
50 - 69	7	4,5 %	146	153	16,9 %
Gesamtzahl	31	6,7 %	430	461	18,2 %

Ergebnis:

1. In der Altersgruppe bis 39 Jahre erkrankten von 114 Patienten 8 (7,0 %) an einer ikterischen Hepatitis. Annähernd ein Viertel dieser 114 Patienten hatte Gerinnungsfördernde Substanzen erhalten.

Betrachtet man in dieser Gruppe diejenigen, die das 30. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten gesondert, was angesichts der geringen Fallzahl (nur 33 waren in unserem Krankengut jünger als 30 Jahre) in obiger Tabelle nicht geschah, ergibt sich ein etwas anderes Bild: Von diesen 33 Patienten unter 30 Jahren entwickelten 4 (12,1 %) eine ikterische

Hepatitis (Abb. 3). Dabei war der Anteil der Patienten, die Gerinnungsfördernde Substanzen infundiert bekommen hatten, mit 24,2 % nur wenig höher als in der involvierenden Altersgruppe bis 39 Jahre, wo er bei 23,6 % lag.

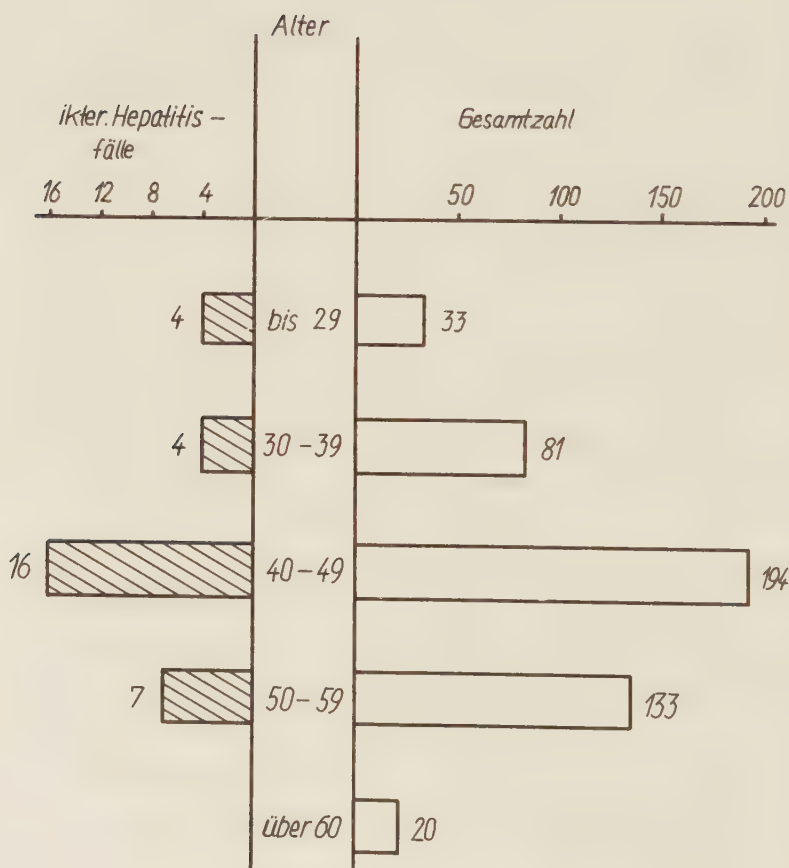
Im anderen Teil der Altersgruppe bis 39 Jahre, bei den 30- bis 39-jährigen, erkrankten von 81 Patienten 4 (4,9 %) an einer ikterischen Hepatitis, obgleich hier der Anteil der Patienten mit Gerinnungsfördernden Substanzen mit 23,4 % dem von 24,2 % bei den bis 29-jährigen durchaus vergleichbar war.

2. In der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen trat eine ikterische Hepatitis in 16 (8,2 %) von 194 Fällen auf. 31 (15,9 %) dieser Patienten hatten Gerinnungsfördernde Substanzen erhalten.

3. Bei den 50- bis 69-jährigen erkrankten von 153 Patienten 7 (4,5 %). 26 (16,9 %) waren mit Gerinnungsfördernden Substanzen behandelt worden.

Die Mehrzahl der Patienten dieser Altersgruppe, nämlich 133, war zwischen 50 und 59 Jahre alt. In dieser Untergruppe trat in 7 Fällen (5,2 %) eine ikterische Hepatitis auf. Der Anteil der mit Gerinnungsfördernden Substanzen therapierten Patienten betrug hier 18,0 %. Bei 20 Patienten unseres Krankengutes lag das Alter zwischen 60 und 69 Jahren. In keinem dieser Fälle entwickelte sich eine ikterische Hepatitis. Gerinnungsfördernde Substanzen waren hier 2 mal verabreicht worden.

Abbildung 3 Unterteilung der 461 Patienten unseres Krankengutes in verschiedene Altersklassen mit Zuordnung der ikterischen Hepatitisfälle



11. Inkubationszeit und HBs-Ag-Befund der 31 ikterischen Hepatitiden

Die Inkubationszeit wurde vom Tag der Operation bis zum Zeitpunkt des Auftretens einer Gelbsucht gerechnet und in Monaten angegeben. Eine kleinere Zeiteinheit erschien uns nicht zweckmäßig, da es sich zum einen bei unserer Studie um eine retrospektive Erhebung handelte und selbst der Beginn eines Ikterus nach den anamnestischen Angaben der Patienten nicht auf den Tag genau festzulegen war. Zum anderen war bei vielen Patienten bei der Gabe von Blut und Gerinnungsfördernden Substanzen, als der für unsere Fragestellung wichtigsten Parameter, eine zeitliche Streuung in der Größenordnung bis zu einer Woche zu berücksichtigen. In seltenen Fällen erhielten Patienten auch noch in einem größeren zeitlichen Abstand vom Operationstag Transfusionen und gerinnungsfördernde Blutderivate.

Ergebnis: Keiner unserer 31 Patienten erkrankte vor Ablauf von einem Monat post operationem an einer ikterischen Hepatitis. Bei 4 Patienten (12,9 %) lag die Inkubationszeit zwischen 1 und 2, bei 9 (29,0 %) zwischen 2 und 3, und bei 8 (25,8 %) zwischen 3 und 4 Monaten. Bei 6 (19,3 %) der Patienten trat der Ikterus zwischen 4. und 5. Monat

nach der Operation auf. 3 (9,6 %) erkrankten zwischen 5. und 6., und 1 Patient erst nach Ablauf des 7. Monats an einer ikterischen Hepatitis. Ein Patient, der weder Blut noch Gerinnungsfördernde Substanzen erhalten hatte, wurde nach etwas mehr als 3 Monaten ikterisch.

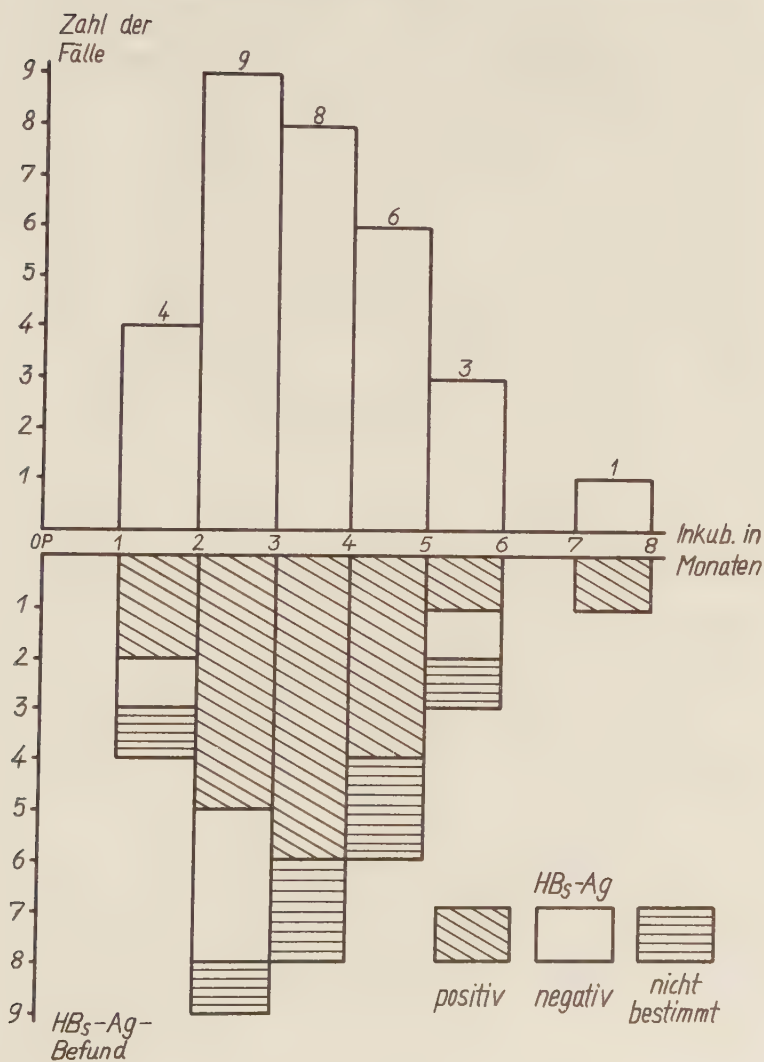
Der Patient, der infolge einer subakuten Virushepatitis verstarb (siehe dazu Abschnitt Patientengut und Methodik), hatte bis zum ersten ikterischen Schub ein Inkubationsstadium von 2 Monaten.

Bei 23 (74,1 %) unserer 31 Hepatitispatienten betrug die Zeitspanne bis zum Auftreten der hepatitischen Gelbsucht zwischen 3 und 5 Monaten mit einem Maximum im dritten postoperativen Monat.

Bei 24 der 31 ikterischen Hepatitiden unseres Krankengutes war eine HBs-Antigen-Bestimmung durchgeführt worden. Dabei erwiesen sich 19 (79,2 %) als HBs-Ag-positiv und 5 (20,8 %) Patienten als HBs-Ag-negativ (Abb. 4).

Der einzige Patient, der ohne Bluttransfusionen oder gerinnungsfördernde Blutderivate erhalten zu haben eine ikterische Hepatitis entwickelte (siehe oben), war zum Zeitpunkt der Bestimmung HBs-Antigen-negativ.

Abbildung 4 Graphische Darstellung der Inkubationszeiten von 31 Fällen iktischer Hepatitis mit Zuordnung des HBs-Antigen-Befundes



E) Diskussion

Ikterische Hepatitis und Transfusionsfrequenz (Tab. 2)

Zahlreiche Autoren berichteten in den vergangenen Jahren übereinstimmend über eine direkte Beziehung zwischen Transfusionsfrequenz und Hepatitisinzidenz (9, 10, 31, 35, 36, 37). Diese Korrelation zeigte sich bei cardiochirurgischen Eingriffen besonders deutlich (8, 32, 37). CREUTZFELDT (10) fand aufgrund katamnestischer Erhebungen bei 472 chirurgischen, internistischen und gynäkologischen Patienten mit Transfusionsanamnese eine ikterische Hepatitis in 2,0 % bei Einzeltransfunden (1 - 3 Konserven) und in 5,3 % bei Massivtransfunden (mehr als 3 Konserven). Im Gesamtkollektiv mit einer durchschnittlichen Transfusionsfrequenz von 4,6 Konserven (zu je 460 ccm) trat eine ikterische Hepatitis in 3,3 % der Fälle auf. Die Kontrollgruppe der 284 Patienten ohne Transfusionsanamnese hatte eine Hepatitisinzidenz von 0,3 %.

Übereinstimmend wurde von mehreren Autoren auch ein Grenzwert bezüglich der Blutkonservenzahl mitgeteilt, über den hinaus keine Steigerung der Hepatishäufigkeit beobachtet werden konnte. Dieses Limit schwankt allerdings in der Literatur erheblich. CREUTZFELDT et al. (9) sahen nach mehr als 3 transfunden Konserven kein Ansteigen der Hepatitis-

häufigkeit mehr, während BUSCH et al. (8) diese Grenze zwischen 6 und 12 Konserven ansiedelten. Als Erklärung für dieses Phänomen wurde verschiedentlich, was nicht unwidersprochen blieb, die Übertragung von "Immunkörpern" bei höherer Transfusionszahl herangezogen (8,9). Für diese Hypothese spräche auch die in neueren Arbeiten publizierte prophylaktische Wirksamkeit von Gammaglobulin-Gaben auch bei der Hepatitis-B-Virus-Infektion (23, 30, 40).

In einer anderen gleichfalls von CREUTZFELDT et al. (9) durchgeführten prospektiven Untersuchung an 309 Patienten trat eine ikterische Hepatitis bei 2,6 % der 151 Einzeltransfundierte (1 - 3 Konserven) und bei 6,9 % der 58 Massivtransfundierte (4 und mehr Konserven) auf. In der Kontrollgruppe wurde kein Fall einer ikterischen Hepatitis beobachtet.

In einer prospektiven Studie von SCHRICKER et al. (35), die durch regelmäßige Bestimmung der Transaminaseaktivitäten auch die anikterischen Hepatitisverläufe mit erfasste, erkrankten in der Gruppe mit 1 - 3 Blutkonserven 3 %, in der mit 4 - 10 Konserven 11 % und in der Gruppe der Massivtransfundierte (mehr als 10 Bluteinheiten) 16 % an einer Hepatitis. In der 155 Patienten starken Kontrollgruppe ohne Transfusionen, trat in einem Fall

(0,65 %) eine Hepatitis auf. In der Gruppe der Massivtransfundenen überwogen in dieser Untersuchung ganz eindeutig die ikterischen Hepatitisverläufe, während im Kollektiv der einzeltransfundenen Patienten zahlenmäßig die anikterischen Verlaufsvarianten im Vordergrund standen. Von der Gesamtzahl der 406 transfundenen Patienten dieser Studie erkrankten 27 (6,7 %) an einer Hepatitis.

In anderen katamnestischen Erhebungen bewegen sich die Angaben über die Häufigkeit der ikterischen Hepatitis mit steigender Transfusionsfrequenz zwischen 2,7 Prozent und 13,3 Prozent (36).

Auch die Zahlenangaben unserer retrospektiven Studie (Tab. 2) liegen im Rahmen der oben erwähnten Literatur. Die Häufigkeit der ikterischen Hepatitis stieg von 3,8 Prozent bei der Gruppe mit ein bis drei Bluteinheiten, auf 8,1 Prozent bei derjenigen mit vier bis sieben Blutkonserven pro Patient. Obgleich in der Gruppe der Massivtransfundenen (acht und mehr Bluteinheiten) mit 18,2 Prozent eine sehr hohe Hepatitisquote auftrat, ist dieses Ergebnis angesichts der geringen Fallzahl nicht sehr aussagekräftig. Am häufigsten wurden ein bis drei Konserven transfundiert, nämlich bei 234 Patienten, was bei 424 Blutempfängern einem Anteil von 55,2 Prozent entspricht. 135 Patienten oder 31,9 Prozent

erhielten zwischen vier und sieben Transfusions-einheiten, und nur 12,9 Prozent bekamen acht und mehr Blutkonserven appliziert.

Einen statistischen Vergleich ließ aufgrund der Fallzahl am ehesten die Gruppe der Einzeltransfundierten (1 - 3 Konserven) mit der der Mehrfachtransfundierten (4 - 7 Konserven) zu. Der Unterschied bezüglich der Hepatitisinzidenz zwischen diesen beiden Gruppen war signifikant (Signifikanzniveau: 1 %).

In der Kontrollgruppe ohne Blutübertragungen trat in einem Fall (2,7 %) eine ikterische Hepatitis auf. Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Transfusionsanamnese lag das Hepatitisrisiko mit 7,0 Prozent in der Größenordnung vergleichbarer anderer katamnestischer Studien (10, 34, 36).

Ein Grenzwert bezüglich der Blutkonservenzahl, über den hinaus keine Steigerung der Hepatitishäufigkeit mehr verzeichenbar sein soll, konnte in unserer Untersuchung im Gegensatz zu anderen (9, 35) nicht gefunden werden.

In unserem Krankengut wurden auf 424 Patienten insgesamt 1.749 Transfusionseinheiten verabreicht. 84 dieser Patienten erhielten jedoch zusätzlich noch Gerinnungsfördernde Substanzen. Von den verbleibenden 340 Patienten, denen nur Blut appliziert wurde (insgesamt 1.164 Konserven), entwickelten 12 (= 3,5 %) eine ikterische Hepatitis.

Auf 100 verabreichte Blutkonserven entfielen in unserer Studie somit 1,03 Fälle von ikterischer Hepatitis. Bei WALSH et al. (37) lag dieser Wert bei 0,97, bei SCHRICKER und RYBA (34) bei 1,00 ikterischen Hepatitisfällen auf 100 Blutkonserven.

Diese Korrelation zwischen der Anzahl der transfundierten Blutkonserven und der Hepatitisrate muß jedoch durch die Betrachtung überlagernder, die Hepatitisinzidenz zusätzlich beeinflussender Parameter, wie der Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen etc., noch differenziert werden. So lag, wie oben angeführt, die Hepatitishäufigkeit bei transfundierten Patienten bei 7,0 Prozent. Nimmt man jedoch diejenigen 84 Patienten unseres Krankengutes, die anamnestisch neben Blut auch noch Gerinnungsfördernde Substanzen aufwiesen heraus, dann sinkt die Hepatitisinzidenz genau um die Hälfte auf 3,5 Prozent.

Nach BUSCH et al. (8) bedarf die bisherige Vorstellung vom ätiologischen Stellenwert der Blutübertragung bei der Genese der "Serumhepatitis" ohnedies einer Korrektur im Sinne einer stärkeren Berücksichtigung extrahämatogener Infektionswege, da viele der heute als "Transfusionshepatitis" bezeichneten Fälle nur einen zeitlichen Bezug zur Transfusion haben.

Patienten mit perioperativen hämatologischen Komplikationen haben ein gesteigertes Hepatitisrisiko nicht nur durch eine meist höhere Transfusionsfrequenz, sondern zusätzlich auch infolge des häufig längeren postoperativen stationären Aufenthalts, mit seinen vielfältigen non-parenteralen Infektionsmöglichkeiten. Das Krankenhaus als Ort von Hepatitisübertragungen darf in seiner epidemiologischen Relevanz für das multifaktorielle Problem der sogenannten Transfusionshepatitis nicht unterschätzt werden (6, 8, 11, 20, 21, 29, 33).

Ikterische Hepatitis und Gabe Gerinnungsfördernder Substanzen (Tab. 3 - 6)

WISCH et al. (39) fanden in einer Untersuchung an nahezu 5.000 cardiochirurgischen Patienten von 14 amerikanischen Universitätskliniken in 2,8 Prozent eine ikterische Hepatitis, wenn nur Bluttransfusionen (7,7 Konserven im Durchschnitt) verabreicht wurden. Bei zusätzlicher Gabe von Fibrinogen jedoch, hatten die transfundierten Patienten eine Hepatitisinzidenz von 19 Prozent.

Eine neuere deutsche Studie (36) an 1.457 gleichfalls herzchirurgischen Patienten ermittelte bei denjenigen Kranken, die nur Blut bekamen, in 1,3 Prozent eine ikterische Hepatitis. Die Gruppe mit

additiver Gabe von gerinnungsaktiven Blutderivaten hingegen hatte eine Hepatitisrate von 13,5 Prozent.

Auch unsere Untersuchung bestätigte die entscheidende Bedeutung, die gerinnungsfördernden Blutderivaten bei der Genese der ikterischen Hepatitis zukommt. Von den 84 Patienten unseres Krankengutes, denen Gerinnungsfördernde Substanzen appliziert wurden, erkrankten 18 (21,4 %) in der Folge an einer ikterischen Hepatitis. Während Patienten, die ohne diese Blutderivate blieben, mit 3,4 Prozent eine statistisch hochsignifikant niedrigere Hepatitisrate zu verzeichnen hatten (Tab. 3).

Allen unseren Patienten mit Gerinnungsfördernden Substanzen (meist Fraktion I nach Cohn und Prothrombinkomplex, aber auch Fibrinogen und ACC 76) in der Anamnese wurde auch Blut transfundiert. Daß allerdings die Gabe von Blut bezüglich der Hepatitisinzidenz bei diesen Patienten eine untergeordnete Rolle spielte, wird dadurch deutlich, daß Patienten, die nur Bluttransfusionen, aber keine Gerinnungsaktive Substanzen erhielten, in nur 3,5 Prozent eine ikterische Hepatitis entwickelten (Tab. 4). Auch die Differenzierung der Gruppe mit Bluttransfusionen, und der mit Blut und zusätzlicher Gabe von Gerinnungsfördernden Substanzen nach ansteigender Transfusionsfrequenz

(Tab. 5), zeigte die entscheidende Wertigkeit der Gerinnungsaktiven Substanzen für die Hepatitisrate: Diese lag in der Gruppe Bluttransfusion plus Gerinnungsfördernde Substanzen schon bei 1 bis 3 applizierten Bluttransfusionen bei 25 Prozent. Eine Größenordnung, die im Kollektiv ohne Gerinnungsfördernde Substanzen selbst bei Massivtransfusionen (8 und mehr Bluttransfusionen pro Patient) mit 13,6 Prozent bei weitem nicht verzeichenbar war.

Eine höhere Dosierung der Gerinnungsfördernden Substanzen bewirkte in unserem Krankengut keine zusätzliche Steigerung des Risikos an einer iktischen Hepatitis zu erkranken. Die große Mehrheit, nämlich 82,1 Prozent der Patienten, erhielt 1 bis 2 Einheiten, und nur 17,9 Prozent wurden 3 und mehr Einheiten (Definition siehe Abschnitt Methodik) GFS infundiert. Die relative Abnahme der Hepatitisinzidenz bei höherer GFS-Dosierung dürfte nur als Zufälligkeit der Stichprobenauswahl infolge der kleinen Fallzahl zu interpretieren sein.

Aus der Tatsache des, selbst bei geringster Dosierung, stark ansteigenden Hepatitisrisikos durch Applikation Gerinnungsfördernder Substanzen, läßt sich das Gebot strengster Indikationsstellung für diese Blutderivate ableiten (11, 39). Nun werden gerade cardiochirurgische Patienten bei Eingriffen

mit extrakorporaler Zirkulation häufiger von komplexen perioperativen Gerinnungsstörungen betroffen (7), so daß in den vergangenen Jahren vielfach die Tendenz bestand, der erwarteten hämorrhagischen Diathese durch prophylaktische Gabe Gerinnungsaktiver Substanzen zu begegnen. Angesichts der damit verbundenen hohen Hepatitisinzidenz muß dieses Vorgehen durch die gerinnungsanalytische Verifikation des vorhandenen Blutungsübels mit anschließender spezifischer Therapie abgelöst werden.

Ikterische Hepatitis und Geschlechtsverteilung

(Tab. 7 - 10)

In Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (9, 32, 34) konnten auch wir in unserem Krankengut keinen statistisch bedeutsamen Unterschied in der Hepatitisinzidenz zwischen Männern und Frauen feststellen (Tab. 7).

Mit steigender Transfusionsfrequenz war bei beiden Geschlechtern eine gleichmäßige Zunahme an ikterischen Hepatitiden zu verzeichnen (Tab. 8).

Auch bei alleiniger Gabe von Blut ohne GFS unterschieden sich in unserer Studie die Geschlechter bezüglich des Hepatitisrisikos nicht wesentlich voneinander (Tab. 9). Auch eine, wie in einer anderen Untersuchung (36) festgestellte, signifikant

höhere Hepatitisrate bei mit Gerinnungsfördernden Substanzen behandelten Männern konnten wir nicht nachweisen. 45,2 Prozent der mit Gerinnungsaktiven Substanzen therapierten Patienten waren Männer, 54,8 Prozent Frauen. Ein geringer, relativer Überhang der männlichen Hepatitiker (Männer : Frauen = 55 : 45) im mit Gerinnungsfördernden Substanzen behandelten Kollektiv ließ sich statistisch nicht sichern. Beide Geschlechter zeigten sich annähernd gleich stark durch Gerinnungsaktive Substanzen gefährdet (Tab. 10).

Ikterische Hepatitis und Blutgruppenverteilung
(Tab. 11 - 13)

Zwischen der Blutgruppe und der Prädisposition für bestimmte Erkrankungen scheinen gewisse Zusammenhänge zu bestehen. So weisen Patienten mit Ulcus ventriculi sive duodeni prozentual häufiger die Blutgruppe O auf, und ein Magenkarzinom findet sich gehäuft bei Individuen mit Blutgruppe A (19). Inwieweit diese statistische, auf einen konstitutionellen Faktor hinweisende Aussage komplexe genetisch determinierte Zusammenhänge zur Grundlage hat, ist bislang ungeklärt. Auch für Lebererkrankungen wurde von verschiedenen Autoren eine Beziehung zu den Blutgruppen gefunden (35, 36). SCHRICKER et al. (35) stellten eine signifikant höhere Hepatitisrate bei Patienten der Blutgruppe AB fest. 18,5 Prozent der Patienten

mit dieser Blutgruppe erkrankten in dieser Untersuchung an einer Hepatitis, während die Morbidität des gesamten transfundierten Kollektivs bei 6,7 Prozent lag.

Auch in unserer Studie waren Patienten mit der Blutgruppe AB mit 16,7 Prozent auffallend häufiger von einer ikterischen Hepatitis betroffen, als Kranke der anderen Blutgruppen im ABO-System. Der Unterschied war allerdings statistisch angesichts der geringen Fallzahl nicht zu sichern (Tab. 11). In unserem Krankengut war gleichfalls keine Prädominanz innerhalb des Rh-Systems nachweisbar (Tab. 12).

Ikterische Hepatitis und Art der Herzoperation

(Tab. 14 und 15)

Operationen am offenen Herzen sind durch eine bemerkenswerte Häufung hepatitischer Komplikationen belastet (31, 36). WALSH et al. (37) berichteten über eine Hepatitismorbidität bis zu 51 Prozent bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation.

Nach WISCH et al. (39) ist für die hohe Hepatitisinzidenz nach Operationen am offenen Herzen die Tatsache verantwortlich, daß bei diesen Eingriffen mehr Blut- und Blutprodukte Verwendung finden.

Auch SCHLAACK et al. (31), die bei Patienten mit offener Herzoperation eine Hepatitisrate von über 50 Prozent verzeichneten, fanden eine Korrelation

zwischen Anzahl transfundierter Vollblutkonserven, Cohn-Fraktionien und Fibrinogenmengen und postoperativer Hepatitismorbidität. Der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine bei Eingriffen am offenen Herzen, wurde neben der Operationsdauer ein wesentlicher Einfluß auf die Hepatitisinzidenz zugeschrieben (32, 34). Die Wirkung der extrakorporalen Zirkulation auf die postoperative Hepatitishäufigkeit scheint allerdings als mittelbarer Effekt, über die unter dieser Methode gehäuft auftretenden Gerinnungsstörungen (39) mit resultierender Applikation gerinnungsfördernder Blutderivate, erklärbar zu sein (36).

In unserer Untersuchung ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied in der Hepatitismorbidität zwischen den verschiedenen operierten Klappen nachweisen (Tab. 14). Die Operationsdauer, der in anderen Arbeiten (32) eine für unsere Fragestellung wesentliche Bedeutung zugeschrieben wurde, war demnach in unserem Krankengut nicht in gleicher Weise wirksam. Unsere Patienten mit Doppelklappenersatz wiesen keine bedeutsam höhere Hepatitisinzidenz auf, als solche mit nur einer operierten Klappe.

Ein Vergleich des Patientenanteils mit Gerinnungsfördernden Substanzen bei den verschiedenen Operationsgruppen mit der Hepatitismorbidität (Tab. 15), zeigte ganz allgemein, in Übereinstimmung mit anderen Studien

(31, 36, 39), eine Korrelation zwischen der Anwendung gerinnungsaktiver Blutderivate und der Häufigkeit der postoperativen ikterischen Hepatitis.

Altersverteilung (Tab. 18 und Abb. 4)

Die verschiedentlich vertretene Ansicht, daß die "Posttransfusionshepatitis" (7) bevorzugt ältere Patienten betrifft (9, 23, 38) konnten wir in unserer Untersuchung nicht bestätigen (Tab. 18). Die Hepatitisinzidenz in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren lag mit 4,5 Prozent sogar wesentlich niedriger, als diejenige der bis 29-jährigen, wo mit 12,1 Prozent der höchste Wert überhaupt zu verzeichnen war (Abb. 3). In dieser Altersklasse der bis 29-jährigen war allerdings auch der Anteil der Patienten mit Gerinnungsfördernden Substanzen mit 24,2 Prozent der mit allen übrigen Altersklassen verglichen relativ größte. Schlüssig belegbar ist die höhere Hepatitismorbidität der unter 30-jährigen aufgrund des kleinen Beobachtungsgutes jedoch nicht.

Dem Alter allein scheint demnach eine für unsere Fragestellung wesentliche Bedeutung nicht zuzukommen, was auch von anderen Autoren weitgehend bestätigt wurde (18, 35). Die entscheidende Komponente dürfte vielmehr auch hier durch die zusätzliche Applikation der gerinnungsfördernden Blutderivate

gegeben sein.

Die zwischen 50 und 69 Jahre alten Patienten unseres Krankengutes hatten mit 4,5 Prozent eine deutlich niedrigere ikterische Hepatitisquote als das Kollektiv der bis 30-jährigen. Die Transfusionsfrequenz war in beiden Altersklassen in etwa vergleichbar. Der Anteil der mit Gerinnungsfördernden Substanzen therapierten Patienten war bei der Gruppe der älteren Patienten zwar geringer, aber doch nicht so bedeutsam, daß dieser Umstand allein die auffallend unterschiedliche Morbidität erklären sollte. Möglicherweise spielt hier die immunologisch unterschiedliche Ausgangslage bezüglich der Hepatitis B eine Rolle. Die Durchseuchung mit Hepatitis B, der der wesentliche Teil unserer 31 ikterischen Hepatitiden zuzuordnen sein dürfte, nimmt mit steigendem Alter zu, was durch einen höheren Anteil der Hepatitis-B-Antikörper-(Anti-HBs)-träger dokumentiert wird (23). So bewegte sich der stark altersabhängige Prozentsatz der Hepatitis-B-Antikörperträger bei einer Untersuchung an Blutspendern im südwestdeutschen Raum von 5 Prozent bei unter 20-jährigen auf 17 Prozent bei den 50 bis 59-jährigen (16). Andere Autoren berichteten von einer Häufigkeit von bis zu 60 Prozent Anti-HBs-positiver Befunde in einem klinisch gesunden Kollektiv (20). Erklärt wurde dieser Anstieg der Hepatitis-B-Durchseuchung mit zunehmendem Alter

mit einer durch geringe Mengen infektiösen Materials bewirkten "stillen Feiung" (20). Auch die erfolgversprechende prophylaktische Wirkung von HBs-Antikörper-Hyperimmunglobulin bei der passiven Immunisierung gegen Hepatitis-B-Infektionen (12, 17, 23, 30), scheint in diesem Zusammenhang zwanglos die deutlich geringere Hepatitismorbidität der älteren Patienten unseres Krankengutes mit zu erklären.

Inkubationszeit und HBs-Ag-Befund (Abb. 4)

Im überkommenen epidemiologischen Grundkonzept der Virushepatitis hatte die Länge der Inkubationszeit neben dem mutmaßlichem Infektionsmodus einen entscheidenden Stellenwert bei der Trennung der beiden definierten Krankheitsbilder (18), da der klinische Verlauf keine Differenzierung zwischen einer Hepatitis A und einer Hepatitis B zuläßt (19). Die neuere Erfahrung, daß beide Arten sowohl parenteral als auch oral übertragen werden können (11, 12, 27, 30), und die serologisch-epidemiologischen Erkenntnisse die im Anschluß an die HBs-Antigen-Entdeckung gewonnen wurden (23), relativierten Inkubationszeit und definierten Infektionsweg als Kriterien der Klassifizierung der Hepatitisformen. Die Angaben über die Inkubationszeiten bewegen sich in der überblickten Literatur von 6 bis 50 Tagen für die Hepatitis A (23, 27) und 30 bis 240 Tagen für die Hepatitis B

(12, 18). Inkubationszeiten von weniger als zwei Monaten sollen bei verifizierten B-Hepatitiden allerdings die Ausnahme darstellen (38). Wegen der Überschneidung der Inkubationszeiten und der uniformen klinischen Symptomatik ist im Einzelfall die Zuordnung zu der einen oder anderen Form oft schwierig. Darüberhinaus können Angaben über die Inkubationszeit in katamnestischen Erhebungen wie der unsrigen naturgemäß nicht sehr exakt sein, da für den Patienten nur der Ausbruch des Ikterus, nicht jedoch der Beginn der Hepatitis feststellbar ist.

In unserer Studie war die Inkubationszeit bei 4 von 31 Patienten (13 %) kürzer als 2 Monate. Ein positiver HBs-Ag-Befund bei 2 dieser Patienten mit kurzer Inkubationszeit läßt jedoch nach der derzeit gültigen Definition, die eine HBs-Antigenämie bei einer Hepatitis mit dem Typ B gleichsetzt (23), lediglich bei maximal 2 Patienten (6 %) eine durch Hepatitis-A-Viren induzierte Erkrankung möglich erscheinen (Abb. 4). Eine andere vergleichbare, retrospektive Untersuchung (36) ergab bei 76 ikterischen "Post-transfusionshepatitiden", allerdings nur aufgrund der Analyse der Inkubationszeiten, maximal 18 Prozent Hepatitis-A-Fälle. CREUTZFELDT et al. (9) fanden in einer prospektiven Studie mit äquivalenter Fragestellung in 31 Prozent eine kürzere Inkubationszeit als 6 Wochen, andere Autoren (34) ermittelten mit glei-

cher Methodik in 22 Prozent eine 40 Tage unterschreitende Zeitspanne bis zum Auftreten der Symptome.

Die Inkubationszeiten und die zugeordneten HBs-Antigen-Befunde legen für unser Krankengut den Schluß nahe, daß es sich bei mehr als 90 Prozent der ikterischen Hepatitiden um Hepatitis-B-Infektionen gehandelt hat.

Eine Interpretation der Tatsache, daß sich von den 8 auf HBs-Antigenämie untersuchten Patienten mit einer Inkubationszeit von 2 bis 3 Monaten 3 bei Symptombeginn als HBs-Antigen-negativ erwiesen (Abb. 4), dürfte im Rahmen einer katamnestischen Untersuchung sehr schwierig sein. Es wäre immerhin denkbar, daß bei diesen HBs-Ag-negativen Patienten bei Ikterusbeginn und stationärer Aufnahme das primär vorhandene Antigen bereits wieder unter seine Nachweisbarkeitsgrenze, die von der jeweils verwandten Bestimmungsmethodik abhängt, abgefallen war (5). In Einzelfällen ist nur eine kurzfristige, transitorische Antigenämie mit frühzeitiger Serokonversion nachweisbar (30). In diesem Zusammenhang könnte man auch an eine "non-A-non-B"-Hepatitis ("Hepatitis C") denken, die von verschiedenen Autoren (13, 15) besonders für die "Posttransfusionshepatitis" verantwortlich gemacht wird, deren postulierte Existenz jedoch noch gesichert werden muß (12).

F) Zusammenfassung

1. In einer 461 Patienten der Jahre 1973 bis 1975 umfassenden katamnestischen Studie, wurde die Inzidenz der ikterischen Hepatitis nach Herzklappenersatz unter besonderer Berücksichtigung der Einflüsse von Bluttransfusionen, gerinnungsfördernden Blutderivaten, Geschlecht, Lebensalter u.a. untersucht.
2. An einer ikterischen Hepatitis erkrankten innerhalb von 8 Monaten post operationem 31 (= 6,7 %) der Patienten. Ein Patient mit einer HBs-Antigen-positiven Hepatitis verstarb knapp 7 Monate nach dem stationären Aufenthalt und mehreren ikterischen Schüben im Coma hepaticum.
3. Die Inkubationszeit der ikterischen Hepatitis bewegte sich zwischen 1 und 7 Monaten mit einem Gipfel im 3. Monat.

Die bei 24 Patienten durchgeführte HBs-Antigen-Bestimmung ergab 19 (= 79,2 %) HBs-Ag-positive und 5 (= 20,8 %) HBs-Ag-negative Hepatitiden.

Nach Inkubationszeit und HBs-Antigen-Befund dürften mehr als 90 Prozent der Fälle dem Typ B der Virushepatitis zuzuordnen sein.
4. Mit steigender Bluttransfusionsfrequenz war eine signifikante Zunahme der Hepatitisinzidenz zu ver-

zeichnen. Von insgesamt 340 Patienten, die Transfusionen, aber keine Gerinnungsfördernden Substanzen erhalten hatten, erkrankten 12 (= 3,5 %) an einer ikterischen Hepatitis. In der Kontrollgruppe mit 37 Patienten ohne Transfusionen und ohne Gerinnungsfördernde Substanzen trat 1 Hepatitisfall (= 2,7 %) auf.

Auf 100 applizierte Blutkonserven entfielen in unserem Krankengut 1,03 ikterische Hepatitiden (WALSH et al.: 0,97; SCHRICKER und RYBA: 1,0).

5. Diejenigen 84 Patienten, denen zusätzlich zu Bluttransfusionen Gerinnungsfördernde Substanzen (Fraktion I nach Cohn, partieller Prothrombinkomplex, Fibrinogen, ACC 76) appliziert wurden, hatten mit 21,4 Prozent (= 18 ikterische Hepatitiden) ein hochsignifikant höheres Hepatitisrisiko, als die 377 Patienten, die keine Gerinnungsfördernden Substanzen erhielten mit 3,4 Prozent (= 13 ikterische Hepatitiden).
6. Von den insgesamt 461 Patienten bekamen 84 (= 18,2 %) Gerinnungsfördernde Substanzen. In 82 Prozent wurden 1 bis 2 Einheiten und in 18 Prozent 3 und mehr Einheiten verabreicht. Eine höhere Dosierung zeigte keinen Einfluß auf die Hepatitisinzidenz. Schon bei 1 bis 2 Einheiten der Gerinnungsfördernden Substanzen lag die Rate der ikterischen Hepatitis bei mehr als 20 Prozent.

7. Angesichts der hohen Hepatitisgefährdung durch Gerinnungsfördernde Substanzen sollte die Indikation für diese Blutderivate nur gezielt bei verifizierten und bedrohlichen perioperativen Gerinnungsstörungen gestellt werden.
8. Von der Gesamtzahl der 461 Patienten unseres Krankengutes waren 243 (= 52,7 %) männlichen, und 218 (= 47,3 %) weiblichen Geschlechts. Eine ikterische Hepatitis trat bei 15 (= 6,2 %) der männlichen und 16 (= 7,3 %) der weiblichen Patienten auf. Ein statistisch bedeutsamer Unterschied in der Hepatitisinzidenz zwischen Männern und Frauen war nicht festzustellen.

Mit steigender Transfusionsfrequenz war bei beiden Geschlechtern eine gleichmäßige, vergleichbare Zunahme an ikterischen Hepatitiden zu verzeichnen. Männer wie Frauen zeigten sich auch bei zusätzlich zu Bluttransfusionen verabreichten Gerinnungsfördernden Substanzen annähernd gleich gefährdet. Bei den mit Gerinnungsfördernden Substanzen behandelten Männern erkrankten 23,7 Prozent, bei den Frauen 19,6 Prozent an einer ikterischen Hepatitis.
9. Eine statistisch gesicherte Beziehung der ikterischen Hepatitis zu den Blutgruppen des ABO- und Rh-Systems konnte nicht nachgewiesen werden.
10. Mehrfachklappenpatienten hatten gegenüber den nur

an einer Herzklappe operierten Patienten keine höhere Inzidenz an ikterischer Hepatitis.

Die 51 (= 11,0 %) rethorakotomierten Patienten unseres Krankengutes wiesen eine den übrigen Patienten vergleichbare Hepatitismorbidität auf.

11. Patienten zwischen 50 und 69 Jahren hatten in unserem Krankengut mit 4,5 % eine deutlich geringere Hepatitisfrequenz als alle anderen Altersgruppen. Die Gruppe der unter 30-jährigen unseres Kollektivs hatte mit 12,1 % die höchste relative Häufigkeit an ikterischer Hepatitis überhaupt zu verzeichnen.

Literaturverzeichnis

- 1 ADAM, J.: Einführung in die medizinische Statistik. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1971.
- 2 ALLGÖWER, M.: Allgemeine und spezielle Chirurgie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1973.
- 3 BERG, P. A.: Immunologie der Virushepatitis und ihre Folgezustände. 82. Tg. Dtsch. Ges. Inn. Med. Med. Klin. 71 (1976) 1072 - 1073.
- 4 BLUMBERG, B. S., ALTER, H. J., VISNICH, S.: A "new" antigen in leukemia sera. J. Amer. med. Ass. 191 (1965) 541 - 546.
- 5 BRODERSEN, M.: HBs-(Australia)-Antigen. Klinische Bedeutung. 82. Tg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1976, Med. Klin. 71 (1976) 1072.
- 6 BRODERSEN, M., FOLGER, W., RUDHART, A.: In der Klinik erworbene Hepatitis-B-Infektionen. Med. Klin. 71 (1976) 621 - 628.
- 7 BUBE, F., SEHRBUNDT, M.: Transfusionsmedizin. Schattauer, Stuttgart-New York 1972.
- 8 BUSCH, H., von EISENHART-ROTHER, B., SASSE, U. K.: Hepatitis B und Blutübertragung ("Transfusionshepatitis" oder "Hospitalhepatitis"). Infusions-

therapie 1 (1973/74) 633 - 641.

- 9 CREUTZFELDT, W., SEVERIDT, H. J., SCHMITT, H.,
GALLASCH, E., ARNDT, H., BRACHMANN, H., SCHMIDT,
G., TSCHAEPE, U.: Untersuchungen über Häufigkeit
und Verlauf der ikterischen und anikterischen
Transfusionshepatitis. Dtsch. med. Wschr. 91
(1966) 1813 - 1820.
- 10 CREUTZFELDT, W.: Die Transfusionshepatitis und
ihre Verhütung. Internist 7 (1966) 1 - 8.
- 11 DEICHER, H.: Die Prophylaxe der Posttransfusions-
Hepatitis. Thoraxchirurgie 21 (1973) 363 - 368.
- 12 DEINHARDT, F.: Die Hepatitis: Ein internationales
Problem. Münch. med. Wschr. 118 (1976) 1085 - 1092.
- 13 DEINHARDT, F.: Virologie der menschlichen Hepa-
titis. 82. Tg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1976. Med.
Klin. 71 (1976) 1069 - 1070.
- 14 DOBBELSTEIN, H.: Medizinische Probleme der Lang-
zeitdialyse. Münch. med. Wschr. 117 (1975)
861 - 864.
- 15 FRÖSNER, G.: Gibt es eine Hepatitis C? Münch. med.
Wschr. 118 (1976) Aktuelle Medizin.
- 16 FRÖSNER, G., SUGG, K., SCHNEIDER, W., GERTH, H.-J.:
Hepatitis-B-Antikörper bei Blutspendern im süd-

- westdeutschen Raum. Münch. med. Wschr. 117 (1975)
81 - 82.
- 17 FRÖSNER, G.: Hepatitis B: Prophylaxe durch Gabe
von Gamma-Globulin mit hohem Anti-HBs-Titer. 82.
Tg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1976.
- 18 GROSS, R., SCHÖLMERICH, P.: Lehrbuch der Inneren
Medizin. Schattauer, Stuttgart-New York 1973.
- 19 HEGGLIN, R., SIEGENTHALER, W.: Differentialdia-
gnose innerer Krankheiten. Thieme, Stuttgart 1975.
- 20 HENNING, H., SCHUFT-WERNER, P.: Hepatitis-Bs-Anti-
gen und Hepatitis-Bs-Antikörper bei Ehepartnern
von Hepatitis-Bs-Antigen-positiven Leberkranken
(Ein Beitrag zur Infektiosität der Hepatitis B).
Med. Klin. 71 (1976) 163 - 167.
- 21 JUNGE, U.: Hepatitis auf Dialysestationen.
Münch. med. Wschr. 118 (1976) 675 - 678.
- 22 LANGE, W., KÖHLER, H., APODACA, J.: Neuere Befunde
zur Epidemiologie der Hepatitis und ihre Bedeu-
tung für das Blutspendewesen. Der Krankenhaus-
arzt 47 (1974) 1 - 4.
- 23 LIEHR, H., KASPER, H.: Leberkrankheiten.
Aesopus, Milano, München, Lugano 1975.
- 24 LOCKEY, E., COSSART, Y., GONZALEZ-LAVIN, L.: Serum-

- hepatitis after open-heart surgery. Thorax 28
(1973) 188 - 190.
- 25 MARTINI, G. A.: Atypische Verlaufsformen der Virus-
hepatitis. 82. Tg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1976.
Med. Klin. 71 (1976) 1074.
- 26 MEYER zum BÜSCHENFELDE, K. H.: Chronische Hepa-
titis. 82. Tg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1976.
Med. Klin. 71 (1976) 1075.
- 27 MÜLLER, F., SEIFERT, O.: Taschenbuch der medi-
zinisch-klinischen Diagnostik. J. F. Bergmann,
München 1975.
- 28 MÜLLER, R.: Kann durch therapeutische Maßnahmen
eine Hepatitis-Virusinfektion chronisch werden?
Münch. med. Wschr. 118 (1976) 679 - 682.
- 29 PLATZER, S., ROSMANITH, P., REISSIGL, H.: Wie
gesund sind unsere Blutspender? Med. Klin. 71
(1976) 1827 - 1830.
- 30 SAUERBRUCH, T.: Die akute Virushepatitis. Med.
Klin. 71 (1976) 1809 - 1825.
- 31 SCHLAAK, M., BERNHARDT, A., LEHMANN, H., SCHAEFER,
J.: Hepatitismorbidität nach Herzoperationen.
Thoraxchirurgie 20 (1972) 411 - 412.
- 32 SCHRICKER, K. Th., EHLE, R.: Das Problem der

Transfusionshepatitis bei den verschiedenen Operationen. Med. Welt 22 (1971) 999 - 1003, 1080 - 1083.

- 33 SCHRICKER, K. Th., JELTSCH, H.: Bedarf die Bezeichnung "Transfusionshepatitis" einer Revision? 17. Tg. Dtsch. Ges. Bluttransfusion und Immunhaematologie, Frankfurt am Main 1976.
- 34 SCHRICKER, K. Th., RYBA, W.: Ikterische und anikterische Transfusionshepatitis. Fortschr. Med. 88 (1970) 1371 - 1376, 1396 - 1398.
- 35 SCHRICKER, K. Th., SUSZNER, H.: Hepatitisrisiko in Abhängigkeit von der Zahl der Transfusions-einheiten. Diagnostik 4 (1971) 335 - 338.
- 36 THOMAS, A.: Welche Parameter sind an der Entstehung der ikterischen Posttransfusionshepatitis nach Herzoperationen entscheidend beteiligt? Inaug. Diss., Erlangen 1975
- 37 WALSH, J., PURCELL, R., MORROW, A., CHANOCK, M., SCHMIDT, P.: Posttransfusionshepatitis After Open-Heart Operations. J. Amer. med. Ass. 211 (1970) 261 - 265.
- 38 WIESMANN, E.: Medizinische Mikrobiologie. Thieme, Stuttgart 1974.

- 39 WISCH, N., LITWAK, R., LUCKBAN, B., GLASS, J.:
Hematologic Complications of Open Heart Surgery.
The Amer. J. of Cardiology 31 (1973) 282 - 285.
- 40 ZUCKERMAN, A., FRÖSNER, G.: Hepatitis B: Epi-
demiologie und Stand der Prävention. 82. Tg.
Dtsch. Ges. Inn. Med. 1976. Med. Klin. 71 (1976)
1071 - 1072.

Lebenslauf

4. Dezember 1949 geboren in Roßbach/Ndb. als erster
Sohn des Angestellten Ludwig Lindner
und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Bartl

Herbst 1956 Volksschule in Bubenreuth/Mfr.

Herbst 1963 Realschule in Forchheim/Ofr.

Herbst 1967 Math.-naturw. Gymnasium Forchheim/Ofr.

Juni 1971 Reifeprüfung

August 1971 Eheschließung mit Rotraud Lindner,
geb. Ullmann

WS 1971/72 Beginn des Medizinstudiums an der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

August 1972 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

Oktober 1973 Ärztliche Vorprüfung

September 1974 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

September 1976 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Oktober 1976 bis Praktische Ausbildung in den Universi-
tätskliniken Erlangen: jeweils 4 Monate
Chirurgie, Innere Medizin, Gynäkologie
und Geburtshilfe

Oktober 1977 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990